

Zürcher Höhenklinik Wald
(Chefarzt: Dr. med. O. Brändli)

Arbeit unter Leitung von Dr. med. O. Brändli

Der Verlauf der chronischen obstruktiven Lungenkrankheit unter Therapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
HANS RUDOLF ZIMMERMANN
von Schenkön LU

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. P. Frick

Zürich 1979

1980



Zürcher Höhenklinik Wald
(Chefarzt: Dr. med. O. Brändli)

Arbeit unter Leitung von Dr. med. O. Brändli

Der Verlauf der chronischen obstruktiven Lungenkrankheit unter Therapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
HANS RUDOLF ZIMMERMANN
von Schenk LU

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. P. Frick

Zürich 1979

Curriculum vitae

Geboren am 25. Juli 1946 und aufgewachsen in Thalwil. Gymnasium, Lyceum und Matura Typ B 1966 im Kollegium in Appenzell. Studium der Medizin in Zürich, Staatsexamen im Mai 1974.

Als Assistenzarzt tätig: von Juli 1974 bis März 1976 am Histopathologischen Institut bei Prof. Rüttner in Zürich, anschliessend bis März 1977 am Institut für Anästhesiologie bei Prof. Hossli in Zürich. Von August 1977 bis März 1979 bei Dr. Brändli an der Zürcher Höhenklinik in Wald.

Hans Rudolf Zimmermann

Zusammenfassung. Die retrospektive Untersuchung bei 71 Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenkrankheit hat zum Ziel, den Krankheitsverlauf unter der heute üblichen Therapie festzuhalten und als Grundlage für prospektive Studien über die Wirkung neuer Therapieformen zu dienen. Die mittlere Beobachtungsdauer beträgt 3 Jahre.

Interessanterweise zeigt sich, dass durch Änderungen des Rauchverhaltens, durch Dauersteroidbehandlung und Heiminhalations-therapie mit Respiratoren keine signifikante Verlaufsverbesserung erzielt werden konnte. Hingegen konnte bestätigt werden, dass sich das Einsekundenvolumen als Verlaufssparameter am besten eignet: Bei einem Ausgangswert von 1,3 l liegt der mittlere jährliche Abfall im Gesamtkollektiv mit 68 ml im Bereich der Resultate anderer Arbeiten. Auf das dringende Erfordernis von kontrollierten prospektiven Studien wird hingewiesen.

Summary. Retrospective analysis of the influence of therapy on the course of chronic obstructive lung disease in 71 patients over 3 years showed that cessation of smoking, long-term therapy with corticosteroids and IPPB-therapy did not significantly alter the functional deterioration. The average annual FEV₁ decline of 68 ml (initial FEV₁ 1.28 ± 0.66 l) is comparable with the results of other authors. The importance of controlled, prospective therapeutic trials is stressed.

Unsere retrospektive Untersuchung hat zum Ziel, den Krankheitsverlauf unter der heute üblichen Therapie festzuhalten und als Grundlage für prospektive Studien über die Wirkung neuer Therapieformen zu dienen.

Der Begriff chronische obstruktive Lungenkrankheit vereint die in ihren Spätstadien meist nicht mehr voneinander unterscheidbaren Krankheitsbilder: chronische Bronchitis, Lungenemphysem und Asthma bronchiale.

Die chronische obstruktive Lungenkrankheit ist die häufigste Hospitalisationsursache in pneumologischen Abteilungen und Höhenkliniken. Auf medizinischen

Spitalabteilungen stellt sie aufgrund der VESKA-Statistik im Jahre 1977 die dritthäufigste Hauptdiagnose bei den Männern dar. Sie steht mit 3,2% aller Hospitalisationsursachen hinter der koronaren Herzkrankheit, jedoch noch vor dem Bronchuskarzinom.

Patienten und Methodik

Unser Patientenkollektiv besteht aus 71 von 218 Patienten, welche 1977 wegen einer akuten Exazerbation ihrer chronischen obstruktiven Lungenkrankheit oder im Anschluss daran in der Zürcher Höhenklinik Wald hospitalisiert waren. Einziges Auswahlkriterium ist mindestens eine frühere Hospitalisation in Wald wegen der gleichen Krankheit. Es handelt sich um 50 Männer und 21 Frauen. Bei den Männern sind 48 von 50 Raucher, bei den Frauen nur 7 von 21. Bei 66 der Patienten kann aufgrund der vorliegenden Daten vorwiegend eine chronische Bronchitis, bei einem ein Emphysem und bei 4 ein Asthma bronchiale diagnostiziert werden.

Die Beobachtungsdauer beträgt 1–6 Jahre, im Mittel 3 Jahre. Von den 33 für die Untersuchung ausgewählten Parametern benützten wir im folgenden nur Alter, Körpergewicht und -grösse, Hospitalisationsdauer, Bluteosinophilie, Lungenfunktion bei Klinikein- und -austritt (Vitalkapazität, Einsekundenvolumen, Totalkapazität, Residualvolumen; kapilläre Sauerstoff- und Kohlensäurespannung in Ruhe). Die Lungenvolumina wurden sitzend mit der Helium-Verdünnungsmethode, die Blutgaswerte kapillär aus Ohrläppchenblut gemessen. Die wiedergegebenen Daten entsprechen den besten während der Hospitalisation erreichten Werten und nicht den Extremwerten während der Exazerbationen.

Eine retrospektive Unterteilung des Patientenkollektivs wurde für folgende Untergruppen durchgeführt:

- Rauchverhalten: Nichtraucher (inklusive Ex-Raucher), Raucher von 1–3, Raucher von mehr als 3 Zigaretten täglich während der Beobachtungsdauer;
- Dauersteroidbehandlung: keine Steroide ausser kurzfristig während Exazerbationen, Dauersteroidbehandlung mit im Mittel 10 mg Prednison mit einem Streubereich von 5–25 mg;
- Heim-Inhalationstherapie: regelmässige Inhalationstherapie mit Heimrespirator Typ Bird (intermittierende Überdruckbeatmung), regelmässige Inhalationstherapie mit Düsenzerstäuber Typ Pari oder Fricar. Dabei wurden verschiedene Trägerlösungen und β_2 -Sympathikomimetika als Inhalationsmittel verwendet.

Die Basistherapie der Patienten war zwangsläufig nicht standardisiert und wurde individuell vom Hausarzt bestimmt.

Die Signifikanzberechnungen wurden mit dem Student-T-Test durchgeführt¹.

Resultate

Im Mittel fanden 3,3 Hospitalisationen pro Patient mit einer mittleren Dauer von 49 Tagen statt. Die Ausgangswerte sind in Tabelle 1 zusammengefasst: Durch-

Tabelle 1. Wichtigste Ausgangswerte unserer Patienten

	Alter 63,6 ± 8,4 Jahre
TLC (l)	5,50 ± 1,40
RV (l)	2,60 ± 1,00
VC (l)	3,10 ± 0,95
FEV ₁ (l)	1,28 ± 0,66
pO ₂ (mm Hg)	60,8 ± 6,5
pCO ₂ (mm Hg)	39,2 ± 4,2

¹ Wir danken Herrn Dr. HELFENSTEIN vom Biostatistischen Institut der Universität Zürich für seine Mithilfe.

schnittsalter 64 Jahre, Totalkapazität (TLC) 5,5 l, Residualvolumen (RV) 2,6 l, Vitalkapazität (VC) 3,1 l, Einsekundenvolumen (FEV_1) 1,28 l, kapilläre Sauerstoffspannung (pO_2) 61 mm Hg, Kohlensäurespannung (pCO_2) 39 mm Hg. Diese Werte entsprechen einer mittelschweren obstruktiven Lungenkrankheit.

Die Vitalkapazität zeigt eine nicht signifikante Abnahme von im Mittel 3,1 auf 2,7 l innert 5 Jahren. Der mittlere Abfall beträgt wie bei den meisten Autoren 80 ml pro Jahr. Das Einsekundenvolumen hingegen

zeigt eine erst ab dem 4. Jahr signifikante Abnahme von 1,28 auf 1,04 l (Abb. 1). Im Mittel, über 5 Jahre berechnet, beträgt die Abnahme 68 ml pro Jahr. Die kapilläre Sauerstoffspannung und Kohlensäurespannung zeigen keine signifikante Änderung im Gesamtkollektiv während der Beobachtungsdauer.

Bei den Untergruppen des Gesamtkollektivs konnten folgende Veränderungen beobachtet werden:

– *Rauchverhalten*: Die mehr als 3 Zigaretten pro Tag rauchenden Patienten zeigen im Mittel, allerdings

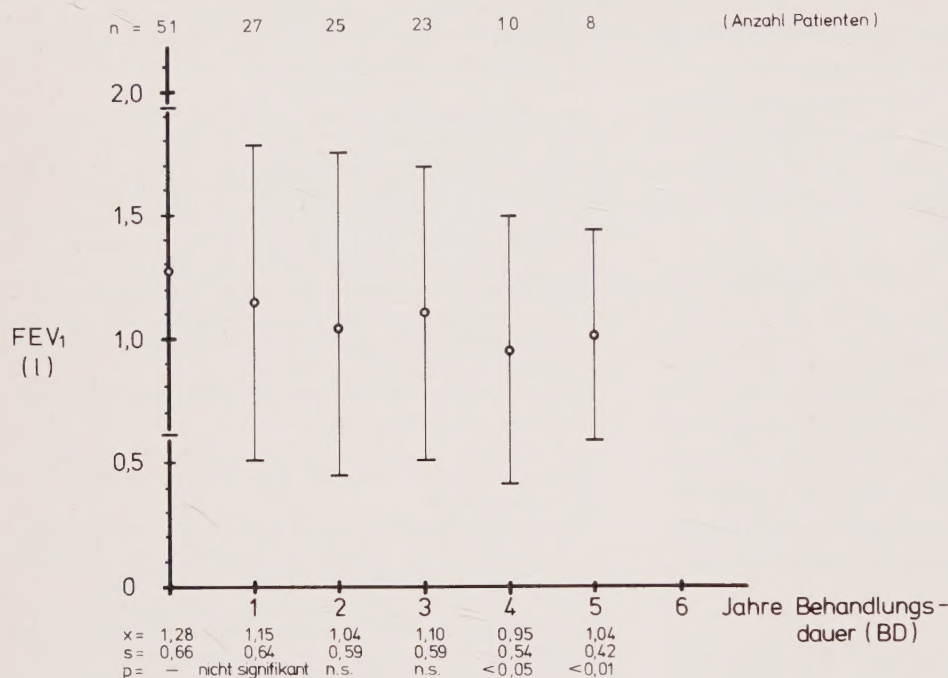


Abb. 1. Verlauf des Einsekundenvolumens (FEV_1 in Liter) im Gesamtkollektiv. Mittelwerte (x), Streuung (s) und Signifikanz der Abweichung gegenüber den Ausgangswerten (p).

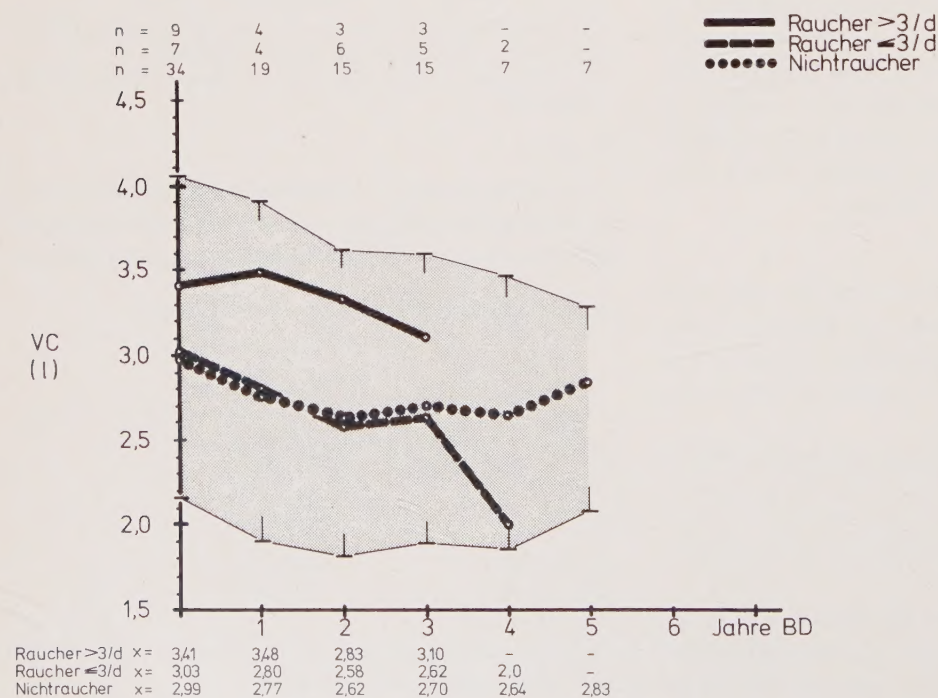


Abb. 2. Verlauf der Vitalkapazität (VC in Liter) bei Rauchern von über 3 Zigaretten pro Tag, Rauchern von 1–3 Zigaretten pro Tag und bei Nichtrauchern unter Therapie.

statistisch nicht signifikant, bessere Ausgangswerte als die nur 1–3 Zigaretten rauchenden oder nichtrauchenden Patienten (Abb. 2). Auch ihre Verlaufswerte sind nicht schlechter als diejenigen der übrigen Patienten. Mehr als die Hälfte der Raucher konsumieren nur 1–3 Zigaretten pro Tag. Sie weisen die schlechtesten Ausgangswerte innerhalb des Kollektivs auf. Mit ihren kapillären Kohlendensäurespannungen liegen sie an der Grenze zur respiratorischen Dekompensation (Abb. 3).

- *Dauersteroidbehandlung:* Bei vergleichbaren Ausgangswerten konnte weder für die Lungenvolumina noch für die Blutgaswerte ein statistisch signifikanter Verlaufsunterschied zwischen dauersteroidbehandelten und nicht mit Steroiden behandelten Patienten festgestellt werden.
- *Heiminhalationstherapie:* Die nicht randomisierte Untergruppe mit Heimrespirator-Behandlung (Bird) fällt durch ungünstige Ausgangswerte auf, was mit den allgemein üblichen Kriterien für die Indikations-

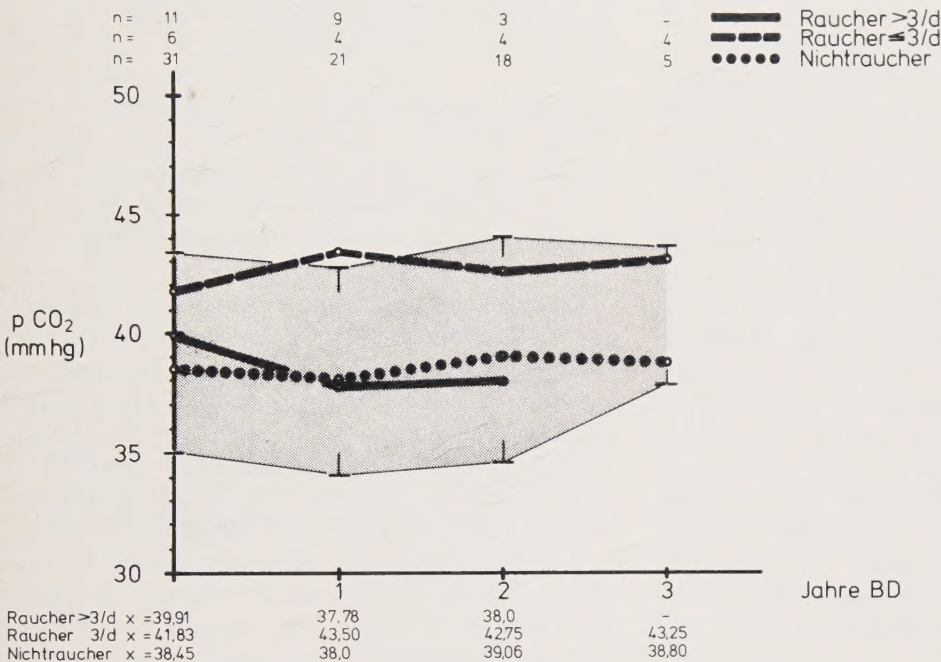


Abb. 3. Verlauf der kapillären Kohlendensäurespannungen (pCO_2 in mm Hg) bei Rauchern von mehr als 3 Zigaretten pro Tag, Rauchern von 1–3 Zigaretten pro Tag und bei Nichtrauchern.

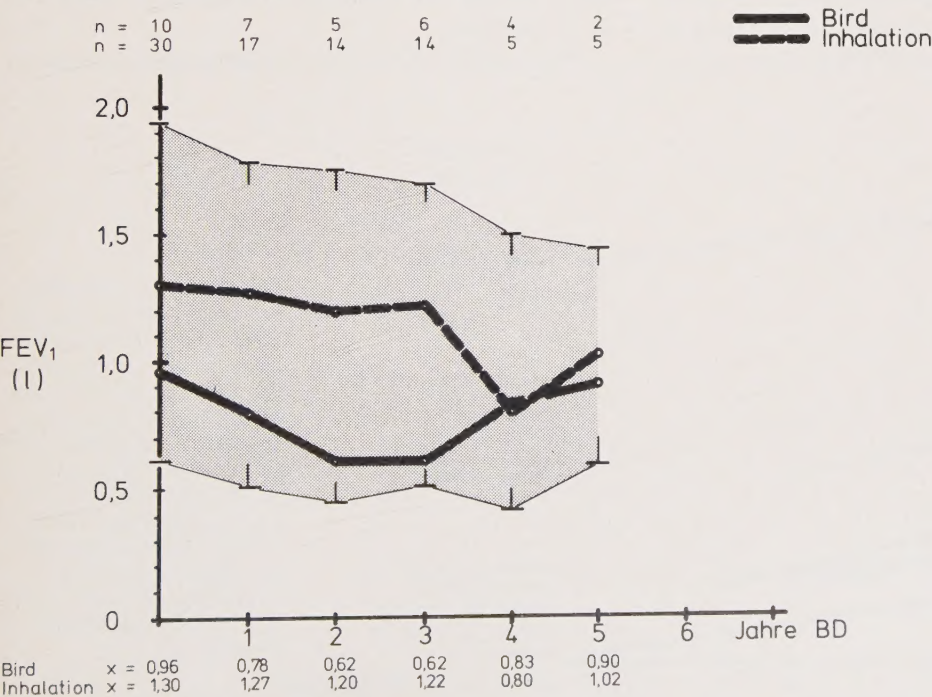


Abb. 4. Verlauf des Einsekundenvolumens unter regelmässiger Heiminhalationstherapie mit Respirator (Bird) bzw. Düsenzerstäuber (Inhalation). Signifikante Abweichungen im 2. Jahr ($p < 0,05$) und im 3. Jahr ($p < 0,025$).

stellung zusammenhängt. Der initiale Abfall sowohl der Vitalkapazität als auch des Einsekundenvolumens (Abb. 4) ist stärker als unter gewöhnlicher Inhalationstherapie mit Düsenzerstäuber. Die Unterschiede sind für die Sekundenkapazität im 2. und 3. Jahr signifikant. Bei längerer Beobachtungsdauer verwischen sich die Unterschiede, wahrscheinlich wegen der kleinen Patientenzahl. Die übrigen Parameter zeigen keinen signifikanten Unterschied.

Diskussion

Unsere retrospektive Untersuchung bestätigt die fortschreitende Verschlechterung der funktionellen Parameter trotz konventioneller Therapie und zeigt insbesondere den geringen Einfluss von Nikotinstop, Dauersteroidbehandlung und Heiminhalationstherapie mit Respiratoren auf den Langzeitverlauf der mittelschweren chronischen obstruktiven Lungenerkrankung.

Die Untersuchung des *Rauchverhaltens* dieser Patienten ergibt die interessantesten Aspekte: Die mehr als 3 Zigaretten pro Tag weiterrauchenden Patienten weisen günstigere Ausgangswerte und keinen schlechteren Verlauf als die übrigen Patienten auf. Es scheint also, dass sie wegen geringerem Leidensdruck trotz ärztlichen Ermahnungen weiterrauchen. Die nur 1–3 Zigaretten pro Tag weiterrauchenden Patienten hingegen haben die schlechtesten Ausgangswerte und, wenn auch statistisch nicht signifikant, schlechtere Verlaufswerte. Bei diesen Rauchern scheint es sich um die eigentlich Süchtigen zu handeln, welche trotz grösserem Leidensdruck ihren Nikotinkonsum nicht mehr ganz aufgeben können.

FLETCHER [5] (Abb. 5) hat gezeigt, dass der Nikotinstop nur zu einer Verlängerung der Überlebensdauer führt, wenn er im Frühstadium der Krankheit erfolgt.

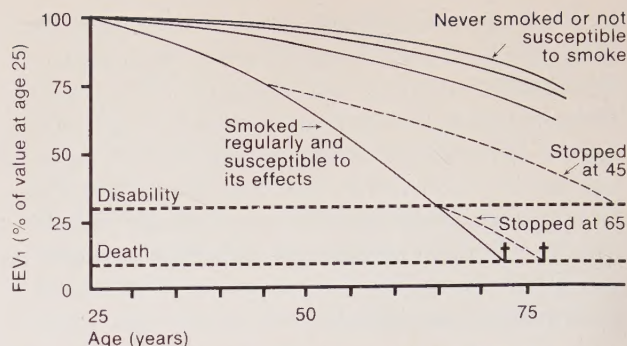


Abb. 5. Abfall des Einsekundenvolumens (FEV_1 in % des Ausgangswertes mit 25 Jahren) bei Rauchern und Nichtrauchern. Nikotinstop im Frühstadium (mit 45 Jahren) verlängert Überlebensdauer, im Spätstadium (mit 65 Jahren) nicht (aus: FLETCHER C. und PETO R. [5]).

Im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit, wie bei unsern Patienten, beeinflusst eine Änderung des Rauchverhaltens den Krankheitsverlauf nicht mehr.

Die *Dauersteroidbehandlung* beeinflusst auch in unserem Patientengut den Krankheitsverlauf nicht positiv [8].

Die regelmässige *Inhalationstherapie mit Respiratoren* zur intermittierenden Überdruckbeatmung wird auch in unserer Untersuchung vorwiegend bei Patienten mit ungünstigem Ausgangswert verordnet. Deswegen ist sie nur bedingt mit der konventionellen Inhalationstherapie mit Düsenzerstäubern vergleichbar. Trotzdem ergibt sich ein trendmässig schlechterer Verlauf bei den mit Respiratoren behandelten Patienten.

Beim Vergleich mit den Angaben anderer Autoren stellt der *Abfall des Einsekundenvolumens* den besten Parameter für die Prognose der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung dar. Aufgrund der Normwerttabellen beträgt der Abfall bei Gesunden im Mittel 20–30 ml pro Jahr.

FLETCHER [5] (Abb. 6) hat bei Männern mit Frühsta-

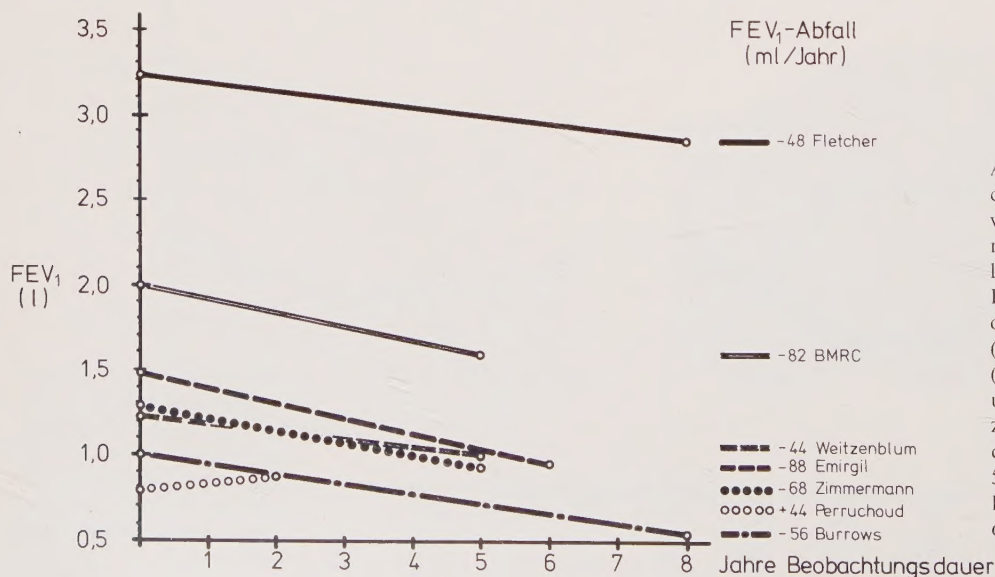


Abb. 6. Abfall des Einsekundenvolumens (FEV_1 Ausgangswerte in Liter, inklusive mittlerer Abfall in ml rechts zusätzlich in Zahlen angegeben) bei Frühstadien der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (FLETCHER), bei leichten Fällen (BMRC), bei mittelschweren und schweren Fällen (WEITZENBLUM, EMIGIL, BURROWS), den eigenen Fällen über 5 Jahre (ZIMMERMANN) und bei Respiratortherapie (PERRUCHOUD).

dien der chronischen Bronchitis einen natürlichen Abfall des Einsekundenvolumens von 48 ml jährlich festgestellt. Eine Studie des British Medical Research Council [2] hat bei leichten Fällen mit einem Einsekundenvolumen von über 1,4 l unter antibiotischer Therapie einen Abfall von 82 ml pro Jahr ergeben. Verschiedene Autoren [3, 4, 7, 9] haben bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer obstruktiver Lungenkrankheit mit Ausgangswerten von 0,6–1,5 l Einsekundenvolumen unter Therapie einen Abfall von 44–88 ml pro Jahr festgestellt. Unser Wert von 68 ml liegt ebenfalls in diesem Bereich. Einzig PERRUCHOU [6] hat in einer kontrollierten Studie mit Respiratortherapie über 2 Jahre einen Anstieg des Einsekundenvolumens um 44 ml pro Jahr nachweisen können.

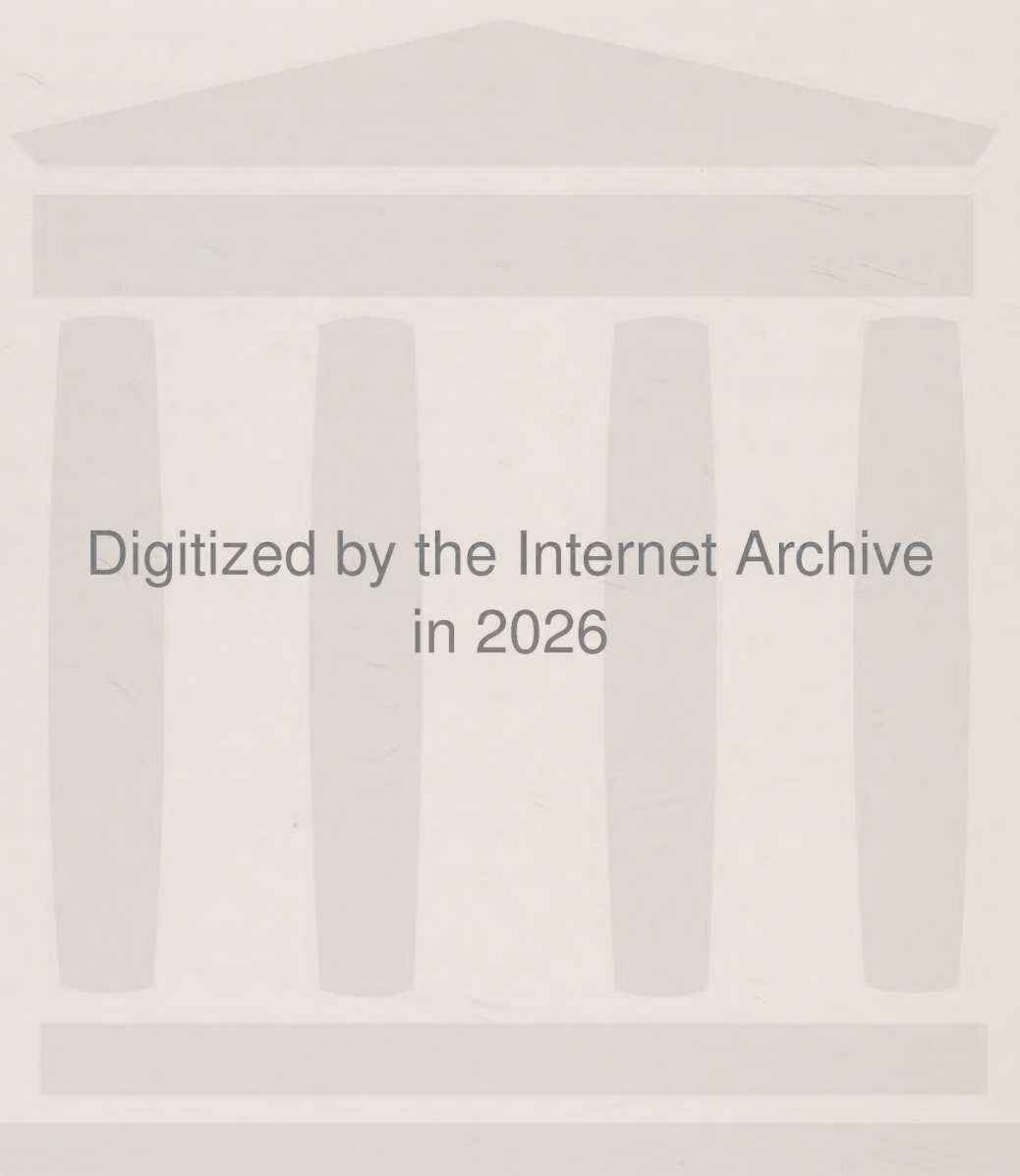
Diese Abfallquoten dürfen jedoch nicht überbewertet werden, da

1. die Variabilität der Messung grösser ist als der jährliche Abfall,
2. der Abfall nicht linear, sondern exponentiell erfolgt, d.h., dass bei grösserem Ausgangswert der jährliche Abfall grösser ist als bei einem kleineren Ausgangswert,
3. der Abfall erratisch ist, d.h. für ein einzelnes Individuum nicht voraussagbar.

Wegen der Ähnlichkeit dieser Abfallquoten trotz verschiedener therapeutischer Einwirkungen entsteht der Eindruck, dass der Verlauf der chronischen obstruk-

tiven Lungenkrankheit unter konventioneller Therapie vom Spontanverlauf nicht wesentlich verschieden sei. Es besteht deshalb ein dringendes Bedürfnis, mittels kontrollierter prospektiver Studien den Einfluss alter und neuer Therapieformen auf den Verlauf dieser häufigsten Lungenkrankheit zu überprüfen.

- 1 Boushy S. F., Thompson H. K. jr., North L. B., Beale A. R., Snow T. R.: Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Amer. Rev. resp. Dis.* 108, 1373–1383 (1973).
- 2 British Medical Research Council: Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. *Brit. med. J.* 1966/I, 1317–1322.
- 3 Burrows B., Earle R. H.: Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective study of 200 patients. *New Engl. J. Med.* 280, 397–404 (1969).
- 4 Emirgil C., Sobal B. J.: Long-term course of chronic obstructive pulmonary disease. A new view of the mode of functional deterioration. *Amer. J. Med.* 51, 504–512 (1971).
- 5 Fletcher C., Peto R.: The natural history of chronic airflow obstruction. *Bull. int. Un. Tuberc.* 53, 78–86 (1978).
- 6 Perruchoud A., Keller R., Della Pietra C., Kopp C., Herzog H.: Langzeittherapie bei chronischen obstruktiven Lungenkrankheiten. *Schweiz. med. Wschr.* 108, 282–288 (1978).
- 7 Postma D. S., Burema J., Gimeno F., May J. F., Smit J. M., Steenhuis E. J., Weele L. Th., Sluiter H. J.: Prognosis in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Amer. Rev. resp. Dis.* 119, 357–367 (1979).
- 8 Sahn S. A.: Corticosteroids in chronic bronchitis and pulmonary emphysema. *Chest* 73, 389–396 (1978).
- 9 Weitzenblum E., Hirth C., Parini J. P., Rasaholjanahary J., Oudet P.: Clinical, functional and pulmonary hemodynamic course of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Followed-up over 3 years. *Respiration* 36, 1–9 (1978).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507201_0095

